INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°30

BUSCA REALIZADA EM 14 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

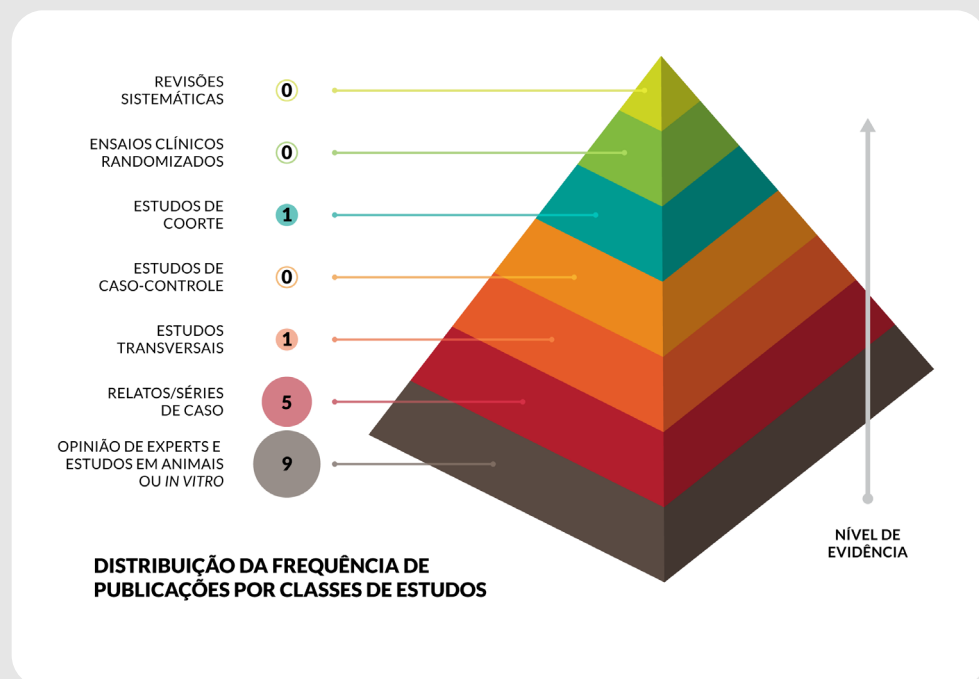
Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO: Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 15 ARTIGOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES (BRA) DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *CHINA*

Neste estudo observacional, os pesquisadores extraíram e avaliaram dados sobre as características clínicas e laboratoriais de 50 pacientes hipertensos, hospitalizados com COVID-19 (confirmado por RT-PCR), no intuito de avaliar se os anti-hipertensivos da classe dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina 2 (BRA) influenciam na gravidade da COVID-19. Vinte pacientes (20) estavam sob tratamento com IECA ou BRA (grupo A) e outros 30 não utilizavam esses fármacos em suas terapias anti-hipertensivas (grupo B). Dados clínicos basais foram coletados na admissão dos pacientes; a gravidade da COVID-19 (sintomas, achados laboratoriais e de TC do tórax, etc.) e a evolução clínica dos pacientes foram analisados após internação hospitalar. Os autores informaram que não houve diferenças significativas em relação aos níveis pressóricos, presença de comorbidades, sintomas clínicos e gravidade da COVID-19 entre os dois grupos. Em adição, durante a hospitalização, foi relatado que todos os pacientes receberam terapias semelhantes, incluindo terapia antiviral, terapia anti-inflamatória e oxigenoterapia. O desfecho primário utilizado foi o tempo (em dias) entre o início da doença e a negativação dos resultados de PCR (exame realizado a cada 3 dias após internação), a piora nos exames de TC do tórax durante a hospitalização e a mortalidade intra-hospitalar foram utilizadas como desfechos secundários. Os resultados obtidos indicam que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, em relação ao desfecho primário (29,3 ± 11,26 dias para o grupo A versus 34,48 ± 12,31 dias para o grupo B; *p value* = 0,146). Em relação aos desfechos secundários, 2 pacientes (10%) do grupo A e 6 pacientes (20%) do grupo B, apresentaram piora dos exames de TC do tórax (p = 0,450), e, embora três pacientes tenham morrido por pneumonia no grupo B, a mortalidade hospitalar não mostrou diferença significativa entre os dois grupos (P = 0,265). Em conclusão, os autores informam que não foram observadas diferenças óbvias em relação às características clínicas e ao curso da COVID-19 em pacientes hipertensos sob tratamento crônico com IECA ou BRA, sugerindo que esses fármacos podem ter poucos efeitos no agravamento das condições clínicas da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 06/11 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Trata-se de um artigo com número limitado de casos, onde o poder do estudo não foi suficiente para permitir uma análise de regressão multivariada. Não fica claro se a exposição foi medida de maneira válida e confiável, uma vez que o uso de medicamentos hipertensivos foi autorreferido pelos pacientes, e não houve informações a respeito da adesão à terapia por parte dos pacientes. Não fica claro se os fatores de confusão foram identificados e considerados nas análises estatísticas, nem se houve estratégias para lidar com esses fatores de confusão. Não foi informado o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem se todos os pacientes completaram esse período de seguimento. Os próprios autores informam que a geração de dados foi clinicamente orientada e não sistemática, e que outros índices de lesão cardíaca precisam ser examinados.

EFEITO PROTETOR DA VACINA BCG

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ISRAEL*

A taxa de infecção pelo SARS-CoV-2 entre os países é diferente e, uma das hipóteses poderia ser a implementação de políticas nacionais de vacinação infantil pena vacina BCG (bacilo Calmette–Guérin). Sugere-se que países com a cobertura universal da vacina BCG possuem menos casos confirmados e menor taxa de mortalidade quando comparadas às de países que não implementaram essa política de vacinação. Em Israel, foi implementada uma política de vacinação para a BCG entre 1955 e 1982, com cobertura superior a 90% da população. Neste estudo, objetivou-se avaliar dois grupos de pacientes (total:72.060) que realizaram a testagem para a COVID-19. Um dos grupos foi composto por pessoas (3.064) que nasceram de 1979 a 1981(dentro do período da política de vacinação), e o outro grupo, por pessoas (2.869) que nasceram entre 1983 e 1985 e possivelmente não foram vacinadas com a BCG. Como resultado, os autores não encontraram diferença significativa entre a proporção dos resultados positivos (361[11,7%]) no grupo de vacinados com BCG e de não vacinados (299 [10,4%]; diferença = 1,3%; IC 95%:-0,3% a 2,9%; *p* = 0,09) e também nas taxas de positividades por 100.000 (121 no grupo vacinado *vs.* 100 no grupo não vacinado). Os autores descreveram que houve um caso do estágio grave da COVID-19 que necessitou ventilação mecânica e/ou admissão na UTI em cada grupo e nenhum caso de morte foi reportado. Por fim, os autores concluem que a vacina BCG administrada na infância não possui efeito protetor para a COVID-19 na idade adulta.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 7/8 critérios. Os autores trazem a avaliação de uma grande base populacional e grupos etários semelhantes, configurando em ponto forte de seu trabalho. Eles descrevem que a principal limitação de seu estudo foi a inclusão de uma população a qual não se sabia o status de vacinação BCG. Além disso, referem que a taxa de positividade por 100.000 não representa a taxa da população, visto que as pessoas testadas foram pré-selecionadas com sintomas compatível à COVID-19. Devido ao pequeno número de casos graves da doença, não foi possível estabelecer uma associação entre a gravidade da doença e a vacinação com BCG.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 51 anos, com hipertensão controlada, sem conhecimento de alergias e que havia deixado de fumar há dez anos. Após diagnóstico da doença, ela foi internada com problemas respiratórios. O seu estado respiratório continuou a deteriorar-se, apesar dos cuidados, incluindo ventilação em posição prona e terapia por inalação de óxido nítrico. Foi iniciada, então, a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e tratamento antiviral de uso compassivo com remdesivir. A condição da paciente melhorou significativamente e ela foi decanulada da ECMO após 11 dias com este tratamento. Alguns dias depois, a paciente recebeu alta hospitalar.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados, revelando ótima qualidade metodológica. Apesar de não apresentar as características demográficas da paciente, este quesito pouco influenciaria no tratamento e/ou desfecho do caso.

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

SÉRIE DE CASOS \ ALEMANHA

Neste estudo, os autores descrevem as características clínicas de 33 pacientes com COVID-19 e com infecção por HIV. 31/33 pacientes tiveram o diagnóstico de infecção por SARS-COV-2 comprovado por RT-PCR entre 11 de março e 17 de abril de 2020. Todos os pacientes estavam sob terapia antirretroviral (TARV) no momento do diagnóstico da COVID-19. Os esquemas antirretrovirais incluíram inibidores nucleosídicos/nucleotídico da transcriptase reversa (INTR) em 31 pacientes, inibidores da integrase (II) em 20, inibidores de protease (IP) em 4, e não-INTR em 9 casos. Os INTR mais utilizados foram o tenofovir (22 casos), emtricitabina (n = 22) e lamivudina (n = 9). Nenhuma deficiência imunológica grave, devido ao HIV, foi documentada. Outras comorbidades foram documentadas em 20/33 (60%) pacientes. 76% dos casos foram classificados como leves e 24% dos casos, como graves ou críticos. Todos os 33 pacientes eram sintomáticos; os sintomas mais comuns foram tosse em 25/32 (78%), febre em 22/32 (69%), artralgia/mialgia 7/32 (22%), dor de cabeça 7/32 (22%) e dor de garganta em 7/32 (22%). Sinusite e anosmia ocorreram em 6/32 (19%). Ao todo, 14/33 (42%) pacientes foram internados em hospitais. O tratamento em UTI foi necessário em 6/14 (43%) pacientes foram hospitalizados. No último acompanhamento, 29/32 (91%) haviam se recuperado e 3/32 (9%) morreram. A despeito dos tratamentos antirretrovirais com IPs (ex. darunavir, ritonavir) e INTR (tenofovir), que em outros estudos tiveram eficácia sugerida contra a infecção por SARS-COV-2, os autores afirmam que, nesse estudo, não foram observados efeitos protetores com o uso desses fármacos. Os autores concluem que não foi observado excesso de morbimortalidade entre pacientes sintomáticos com COVID-19 e HIV. Alertam que podem ocorrer infecções por SARS-CoV-2 mesmo sob TARV com darunavir e/ou tenofovir. Por fim, informam que estudos maiores são necessários para elucidar qualquer efeito protetor da terapia antirretroviral no tratamento da COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 03/10 critérios foram atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. Um critério não pôde ser aplicado, uma vez que não houve análise estatística de dados no estudo. Trata-se de uma série de casos não controlada, sem informações sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes. Não ficou claro no artigo, se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva, nem se houve inclusão completa de pacientes. Todos os pacientes incluídos eram sintomáticos, indicando que os casos assintomáticos provavelmente foram perdidos. Há pouca informação sobre as características demográficas dos pacientes. Os desfechos utilizados para avaliar a melhora clínica dos pacientes não estão claros no estudo. Nenhum tratamento contra a COVID-19 foi descrito no artigo. Não foram claramente reportadas as informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) onde o estudo foi executado. Embora não seja o objetivo do estudo, a associação feita pelos autores entre o uso de fármacos antirretrovirais e a ausência de efeitos protetores contra a infecção por SARS-COV-2, não se baseou em nenhuma análise estatística. Os próprios autores informam que não tiveram acesso às prescrições gerais nos centros participantes. Outros dados importantes estavam incompletos, incluindo condições de transmissão e exposição. Além disso, informações detalhadas sobre o início, duração, intensidade dos sintomas e detalhes radiológicos das tomografias foram limitadas ou não obtidas nessa análise retrospectiva.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

OSELTAMIVIR E UMIFENOVIR

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Relato de caso que descreve uma paciente diagnosticada com COVID-19 e apresentando quadro de tontura. A mesma não apresentava os sintomas habituais de pessoas acometidas por COVID-19, como febre e tosse, mas apresentava manchas opacas nos pulmões reveladas via tomografia computadorizada. O diagnóstico de COVID-19 foi obtido apenas no dia 5 de admissão e até esse momento a paciente foi tratada com ácido acetilsalicílico (0,1g/dia), atorvastatina (20mg/dia), betaistina (6mg três vezes ao dia) e cefmetazol (a partir do segundo dia de admissão- 2g duas vezes ao dia). Após o diagnóstico de COVID-19, a paciente foi tratada com oseltamivir (75mg duas vezes ao dia) e umifenovir (0,2g três vezes) durante 14 dias. Em seguida, a paciente mostrou melhora e um novo exame demonstrou absorção da inflamação nos pulmões. Dois exames subsequentes via PCR não apontaram sinais de SARS-CoV-2, assim como não foram observadas infecções intracranianas e eventos de febre. Os autores concluem que, embora não seja comumente observado, COVID-19 também pode se manifestar no sistema nervoso.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando boa qualidade metodológica. No entanto, percebe-se algumas fragilidades, como inexistência de explicações quanto à interrupção ou não do tratamento inicial e alguma intercorrência de fatores de confusão. Também não há menção sobre possíveis efeitos adversos decorrentes do tratamento, além de ser observada confusão com algumas drogas administradas.

AMY-101 - INIBIDOR DO COMPLEMENTO C3

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA, GRÉCIA, ALEMANHA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo relata o uso de inibidor do complemento C3 (AMY-101) para controle da síndrome respiratória aguda decorrente da infecção por SARS-CoV-2. A proteína C3 tem papel central na ativação desregulada de múltiplas vias da imunidade inata em acometidos por COVID-19, conduzindo a um quadro de inflamação nos pulmões. Assim, o bloqueio da ativação da C3 é um possível caminho para se atenuar os danos causados pela doença. Um paciente de 71 anos admitido no hospital apresentava diversas comorbidades e complicações cardiovasculares. Inicialmente admitido em função de uma isquemia na perna, o paciente foi rapidamente diagnosticado com pneumonia em função da COVID-19, desenvolvendo quadro severo e apresentando síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e diversas complicações. No dia 10 de abril, iniciou-se o tratamento compassivo com AMY-101, via intravenosa e dose de 5mg/kg/dia por 14 dias. Não foram observados efeitos adversos. Nas primeiras 48 horas, o paciente mostrou recuperação acentuada de diversos parâmetros, notadamente a recuperação dos níveis de proteína C reativa, LDH, linfócitos, leucócitos e diminuição de oxigenação suplementar, sendo interrompida no dia 20 de abril. Todavia, sinais de pneumonia ainda eram visíveis via tomografia computadorizada. No último dia de tratamento, 23 de abril, o paciente mostrava respiração normal, melhora clínica significativa e ausência de complicações cardiovasculares. Em um acompanhamento

feito em 28 de abril, o paciente não demonstrava febre, não precisava de oxigenação suplementar e teve diminuição drástica de manchas opacas nos pulmões. Os autores discutem que AMY-101 mostrou segurança e tolerabilidade em ensaios clínicos Fase 1. Atualmente, a droga se encontra em estudos clínicos Fase 2, e, frente aos resultados obtidos, tem potencial para demonstrar eficácia em estudos clínicos de Fase 3.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados, revelando boa qualidade metodológica. O estudo é criterioso para descrever as condições do paciente, tratamento empregado e parâmetros monitorados. Uma fragilidade se refere à omissão sobre método utilizado para diagnóstico de COVID-19. Além disso, não é claro se o paciente testou negativo para a doença até o final do período de acompanhamento. Por último, destaca-se que dois coautores são ligados à empresa farmacêutica que desenvolve a droga, denotando possível conflito de interesse.

REMDESIVIR, FAVIPIRAVIR, HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA, TOCILIZUMABE, ANTICOAGULANTES

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um relato de caso de um homem, 68 anos de idade, não fumante, com diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, doença arterial coronariana, obesidade e apneia obstrutiva do sono. Apresentou febre por quatro dias antes da internação, uso de aspirina, clopidogrel, dulaglutida, empagliflozina, ezetimiba, glipizida, insulina glargina, lisinopril, metformina, metoprolol, rosuvastatina e testosterona. No momento da internação, recebeu solução de Ringer-Lactato intravenosa, juntamente com ceftriaxona e azitromicina. Oito horas depois, o paciente precisou ser transferido para UTI, vancomicina e furosemida por via intravenosa foram administradas, o tratamento com hidroxicloroquina foi iniciado e o paciente foi incluído em um ensaio clínico controlado por placebo de remdesivir (NCT04280705). Após transferência para UTI, a condição clínica do paciente piorou progressivamente, levando a lesão renal e necessidade de terapia de substituição renal contínua (TRC) e hemodiálise. A progressão e caso clínico é discutido pela ótica de diversos especialistas, mas, para efeitos deste informe, aqui serão apresentadas somente as discussões para o tratamento da COVID-19 em pacientes com lesão renal. Nesse paciente, a terapia de substituição renal contínua e a hemodiálise são terapias de suporte que não abordam diretamente a COVID-19. Ensaios clínicos de remdesivir e outras abordagens estão em andamento; no entanto, muitos pacientes com doença renal aguda ou crônica não são elegíveis para esses estudos ou são obrigados a interromper a participação. O clearance do remdesivir é renal; além disso, existe preocupação com o acúmulo do transportador sulfobutiléter-β-ciclodextrina usado na metabolização de remdesivir. Portanto, há uma necessidade urgente de relatar os resultados associados ao uso compassivo do remdesivir em pacientes com COVID-19 e doença renal aguda ou crônica. Em seguida, os autores discutem algumas terapias em potencial, sob a ótica de complicações renais, como: 1. Favipiravir, cuja eliminação renal é menor em pacientes com lesão renal; 2. Hidroxicloroquina e cloroquina podem ser usadas em pacientes com lesão renal aguda sem ajuste da dose; porém,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

anormalidades eletrolíticas podem ocorrer em pacientes com lesão renal aguda, aumentando o risco de arritmia cardíaca; 3. Tocilizumabe pode ser usado sem ajuste; 4. Anticoagulantes estão sendo utilizados devido à frequência de coagulação nos filtros e cateteres, como visto neste paciente.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Trata-se de uma excelente discussão de caso clínico, com foco em lesão renal no curso da COVID-19. Não se sabe, atualmente, se as estratégias de tratamento antiviral, anti-inflamatório ou anticoagulante podem diminuir a incidência ou gravidade da lesão renal aguda em pacientes com COVID-19, sendo necessários ensaios clínicos para que essa questão seja elucidada. Porém, a participação de pacientes com lesão renal grave nos ensaios clínicos é limitada, dificultando a obtenção desta resposta.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, LOSARTANA, TELMISARTANA, BARICITINIBE, LOPINAVIR/RITONAVIR, DARUNAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *JORDÂNIA*

Nesta revisão narrativa, os autores abordam uma visão geral da origem, patogenicidade e estrutura genômica dos CoVs, com foco no SARS-CoV-2. Além disso, resumem os medicamentos recentemente investigados que constituem uma opção para o tratamento com COVID-19, tais como: 1. Cloroquina e hidroxicloroquina: postula-se que essas drogas podem interferir a endocitose do SARS-CoV-2, afetando entrada e saída do vírus da célula hospedeira. Ademais, possivelmente reduzem a glicosilação da ECA2, interferindo também na entrada do vírus nas células. Esses medicamentos podem reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (como interleucina-6, IFN-alfa e TNF), inibindo assim várias vias imunológicas que podem levar à síndrome respiratória aguda grave; 2. Remdesivir: atua reduzindo a replicação viral; 3. Losartana e telmisartana: foi sugerido que essas drogas podem ser usadas para reduzir a agressividade e mortalidade da COVID-19, reduzem o receptor de ECA2, reduzindo a entrada no vírus nas células. Os autores sugerem que o uso desses medicamentos, sobretudo em combinação com antivirais, parece ser essencial para o tratamento da COVID-19; 4. Baricitinibe: um inibidor da via JAK quinase, que teria papel de reduzir a infecção viral das células hospedeiras; 5. Lopinavir/Ritonavir: atuam reduzindo a carga viral; 6. Darunavir: inibe a replicação do SARS-CoV-2. Os autores mencionam ainda outras tecnologias que estão sendo testadas e que possuem potencial de serem efetivas como a droga mesilato de camostato, o desenvolvimento de um anticorpo específico ou uso de CRIPR-Cas9.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas atualmente disponíveis para avaliação de revisões narrativas. Apesar dos autores fazerem um bom levantamento da literatura da COVID-19 e de possíveis tratamentos, muitos deles se baseiam em resultados *in vitro*, não tendo sido avaliados por ensaios clínicos. Os autores mencionam alguns possíveis mecanismos de ação para as drogas que descrevem, porém um tratamento efetivo só será comprovado por ensaios clínicos.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, PRIMAQUINA E TAFENOQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *QUATAR*

Neste artigo, os autores procuram, a partir de uma busca na literatura científica, apresentar informações sobre o uso profilático dos antimaláricos cloroquina (CLQ), hidroxicloroquina (HCQ), primaquina (PQ) e tafenoquina (TFQ) contra a infecção por SARS-COV-2. Os autores iniciam o artigo fazendo uma revisão histórica das indicações terapêuticas originais desses fármacos, tanto como agentes antimaláricos, como fármacos antivirais. Também são comparados os perfis farmacocinético, e descritas as características farmacológicas desses medicamentos, com foco no perfil de eventos adversos sistêmicos e, principalmente, na potencial toxicidade oftalmológica desses compostos. Informam que, quando os resultados do reposicionamento da CLQ e HCQ começarem a ser publicados, atenção também deve ser dada aos possíveis efeitos profiláticos dessa classe de medicamentos, tanto efeitos pré, quanto pós-exposição ao SARS-COV-2. Recomendam que, baseado no mecanismo de ação antiviral desses fármacos, seus efeitos quimioprofiláticos contra a COVID-19 devem ser investigados. Informam que a tafenoquina também seja avaliada, uma vez que possui menos efeitos adversos oftalmológicos. Por fim, alegam que tais fármacos possuem a vantagem de permitir administrações semanais ou bi-semanais em esquemas profiláticos, ao contrário de doses diárias usadas no tratamento, que tornariam seu uso mais conveniente, favorecendo a adesão dos pacientes à quimioprofilaxia contra a COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 02/06 critérios foram atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. O autor procura defender a ideia do uso profilático dos antimaláricos contra a COVID-19, a partir de dados históricos sobre o uso dessa classe de medicamentos contra a malária e contra outros vírus, como influenza, hepatite, HIV, Zika, entre outros. Contudo, a revisão traz pouquíssimas referências relacionadas ao uso terapêutico da CLQ e HCQ, e nenhuma referência sobre o uso profilático desses fármacos no combate à COVID-19. Dessa forma, observa-se que nenhuma evidência científica que embase as recomendações feitas pelo autor foi apresentada neste documento. Não há menção de processo analítico ou lógica apresentada em relação à opinião emitida. Por fim, informa-se que já existem iniciativas nacionais para avaliar o efeito profilático dessa classe de medicamentos em profissionais de saúde com possibilidade de exposição ao vírus SARS-COV-2.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO DE FARMACOCINÉTICA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo buscou na literatura a farmacocinética da hidroxicloroquina em soro ou plasma em doenças reumáticas. Em seguida, os autores analisaram as concentrações de hidroxicloroquina em amostras de soro congeladas de um biobanco de pacientes pediátricos com lúpus sistêmico de

um ensaio clínico já concluído. Em seguida, os autores usaram um modelo de farmacocinética de pacientes grávidas com doença reumática para comparação. As concentrações plasmáticas alvo eram de 0,48mg/L a 4,1 mg/L, propostas por Yao e colaboradores, como sendo equivalentes à metade da concentração máxima efetiva para tratamento de SARS-CoV-2 *in vitro*. Ademais, comparou-se as concentrações com o que foi observado no estudo clínico de Gautret. Dessa forma, os autores simularam 1000 datasets para 4 regimes de dose. O teto de segurança para simulação de doses era de 1,1 mg/L. As concentrações médias de soro e plasma de hidroxicloroquina foram abaixo da exposição-alvo ao medicamento (0,48mg/L) em todos os estudos; contudo, o desvio padrão incluiu concentrações que alcançaram e excederam 0,48 mg/l em alguns casos. Assumindo o maior EC50 (corresponde a concentração plasmática total de 4,1 mg/L), todos os estudos tiveram um décimo ou menos de exposição em relação ao que seria necessário para inibição viral *in vitro*. A simulação com adultas grávidas já recebendo hidroxicloroquina na dosagem mais comum de doenças reumáticas (400 mg oralmente 1 vez ao dia), não chegariam a exposição-alvo média reportada nos estudos de Guatret e Yao. No entanto, usando a dose de 600mg 1 vez ao dia, seria possível obter o pico da exposição-alvo após a primeira dose e a exposição-alvo média após a segunda dose. Da perspectiva de segurança, 95% das concentrações simuladas não excederam o limiar de segurança para qualquer regime testado. No entanto, as concentrações máximas simuladas excederam o limiar em todos os regimes. Em conclusão, os autores trazem que o paciente regular recebendo tratamento de longo termo com hidroxicloroquina para doenças reumáticas, incluindo crianças e adultos (grávidas ou não), provavelmente não atingirão as concentrações plasmáticas para inibir SARS-CoV-2 *in vitro*, especialmente recebendo doses diárias menores que 400 mg/dia.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos de farmacocinética. Em leitura crítica, os autores realizaram buscas na literatura, análises de amostras de biobancos e simulações computacionais. Portanto, é um estudo robusto e relevante no contexto atual, no qual a eficácia antiviral *in vivo* da hidroxicloroquina ainda é incerta.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Remdesivir, cloroquina, favipiravir, ribavarina, interferon, lopinavir/ritonavir, darinavir, cobicistat, oseltamivir, umifenovir, baricitinibe: O objetivo do estudo é explorar o reposicionamento de medicamentos para tratar infecções por coronavirus, entre eles, o SARS-CoV-2. Os autores consideram que o redirecionamento dos inibidores de MERS e SARS para SARS-CoV-2 é uma estratégia prática. Foram realizadas avaliações *in vitro* para testar a potência antiviral dos medicamentos comercializados ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina e inibidores de amplo espectro de RdRp, como remdesivir (GS-5734) e favipiravir (T-705) contra SARS-CoV-2. Os resultados mostraram que o remdesivir e a cloroquina são mais eficazes em comparação aos outros. Estudos de fase III do remdesivir estão em andamento para avaliar a eficácia em pacientes com SARS-CoV-2. A cloroquina também está em testes clínicos. Além disso, foram iniciados ensaios clínicos randomizados com favipiravir e

ribavirina em combinação com IFN peguilado. Ademais, resultados após o sequenciamento do vírus, combinado com a modelagem molecular, identificaram mais compostos que podem ser eficazes. Dessa forma, foram iniciados ensaios clínicos de fase III para testar os inibidores da protease do HIV, incluindo lopinavir, ritonavir, darunavir e cobicistat em pacientes infectados com SARS-CoV-2. Outro inibidor da protease do HIV, o ASC09F, em combinação com o oseltamivir também está em estudo clínico de fase III. O Arbidol (Umifenovir), um medicamento antiviral de amplo espectro, está em fase de teste clínico de fase IV, assim como o oseltamivir. No sentido de estratégias de tratamento baseadas no hospedeiro, estão sendo realizados ensaios randomizados usando IFNs recombinantes. O baricitinibe tem sido sugerido como um tratamento potencial para a doença de COVID-19, pois tem a capacidade de reduzir a infecção viral nas células pulmonares. Dessa forma, a revisão apresentou as informações com relação ao redirecionamento de medicamentos aprovados pela FDA, bem como aqueles submetidos a ensaios clínicos para SARS-CoV-1 e MERS-CoV, nos quais houve muito esforço durante a última década. De fato, esse conhecimento formou a base dos esforços para o redirecionamento de medicamentos para o SARS-CoV-2, que ajudariam a desenvolver agentes anti-CoV de amplo espectro.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta disponível para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o estudo fez uma revisão ampla de medicamentos sendo reposicionados para serem empregados contra infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e outros coronavirus. Apenas uma parte do artigo é, de fato, sobre SARS-CoV-2, e essa parte traz poucas informações novas. Ademais, os autores fazem uma análise *in silico* para estimar a força de ligação de alguns agentes antivirais ao SARS-CoV-2.

HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Foi realizada uma revisão narrativa sobre conhecimento atual da hidroxicloroquina, ivermectina e azitromicina no tratamento da COVID-19. A hidroxicloroquina (HCQ) ativa a imunidade inata antiviral do hospedeiro e inibe a replicação viral; os autores referem que os estudos *in vitro* e ensaios clínicos mal conduzidos ou não controlados revelaram que ela tem atividade contra a SRAG por SARS-CoV-2. Outros ensaios clínicos com HCQ estão em andamento na China. Quanto a ivermectina, antiparasitário de amplo espectro, com atividade antiviral comprovada *in vitro* contra o SARS-CoV-2, ainda necessita de esclarecimento sobre o mecanismo de ação contra este vírus. Por fim, os autores comentam sobre a azitromicina (AZT), antibiótico utilizando no tratamento de infecções respiratórias bacterianas, que demonstrou ter efeitos contra a COVID-19; o mecanismo de ação é semelhante ao da HCQ, no entanto, ensaios clínicos com esta droga ainda precisam ser realizados. A AZT teria como principal benefício atuar na profilaxia para diminuir a taxa de infecção. Os autores concluem que estas drogas possuem potencial para tratamento da COVID-19, mas pesquisas com grandes coortes e ensaios clínicos controlados randomizados são necessários para cada medicamento, isoladamente e em combinação.[12]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de revisões narrativas. Os autores não incluíram dados sobre dosagem, resultados alcançados e estágios da COVID-19 em que os medicamentos foram utilizados. Também não comentaram sobre os efeitos adversos dos tratamentos, apesar de apontar as limitações das evidências disponíveis até o momento.

AZITROMICINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *REINO UNIDO*

Os autores comentam sobre o uso da azitromicina (AZT) no tratamento da COVID-19. Seu mecanismo de ação reduz a produção de interleucina-6 (IL-6) *in vitro*, e por isso poderia ser modificadora de infecções virais graves, porém, o mecanismo da AZT contra o SARS-CoV-2 não está claro. Sua depuração é reduzida em pacientes com insuficiência renal grave, além de prolongar o intervalo QTc (intervalo QT corrigido), aumentando o risco de arritmia ventricular (torsade de pointes), que pode ser fatal, e por isso não deve ser combinada com outras drogas que também alteram o intervalo QT, como cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ). Não foram observados benefícios da AZT na mortalidade contra MERS-CoV. Contra SARS-CoV-2, os resultados de ensaios clínicos têm sido divulgados na forma de *pre-print*, exigindo cautela no uso destes resultados. Um estudo usou AZT + HCQ em 6 participantes, e dentre outras falhas do estudo, apresentou como medida de desfecho a negativação do RT-PCR no 5º dia, resultados diferentes dos desfechos pré-estabelecidos no protocolo inicial, o que fez com que o ensaio fosse extremamente criticado. Este mesmo grupo publicou mais resultados preliminares, desta vez em 80 pacientes, e um esboço de manuscrito com 1.061 pacientes tratados com HCQ+AZT. Neste último estudo, apesar de terem sido observados alguns desfechos desfavoráveis e de não ter havido grupo controle, concluiu-se que o tratamento evitou a progressão da doença e a persistência viral. Ainda não foram publicados resultados de ensaios clínicos bem delineados que usaram a AZT na COVID-19. Os autores concluem que é mais provável que ela reduza o risco de infecção bacteriana secundária do que tenha efeitos antivirais, e que, ainda assim, outros agentes antibacterianos seriam mais adequados. Reiteram que não deve ser usada HCQ em associação com AZT, e não recomendam o uso de AZT até que resultados de ensaios clínicos controlados randomizados, duplo cego, evidenciem seus benefícios. Sua indicação seria restrita a pacientes incluídos nestes ensaios.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, o artigo atendeu 5/6 critérios. Trata-se de comentário publicado no site da CEBM - The Centre for Evidence-Based Medicine, não revisado por pares. Ainda assim, discute as importantes limitações dos estudos publicados com efeitos benéficos da azitromicina no tratamento da COVID-19.

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ REINO UNIDO

No último século, foram desenvolvidas inúmeras vacinas a fim de controlar epidemias, tais como: cólera, febre tifoide, poliomielite, sarampo e tétano com tecnologias predominantemente por inativação ou atenuação de patógenos. As vacinas conjugadas e de subunidades forneceram resultados eficazes para a pneumonia e a meningite. Essas vacinas foram desenvolvidas de forma lenta quando comparadas às produzidas no século XXI, com a tecnologia da genética recombinante. Os estudos em fase pré-clínica para avaliação da segurança e imunogenicidade, e que têm por base diversas tecnologias são: RNAm (NCT04283461), vetor adenoviral 5 (NCT04313127), vetor adenovírus chimpanzé ChAdOx1 (NCT04324606), DNA (NCT04336410), vetor lentiviral (NCT04276896) e células apresentadoras de antígenos artificiais (aAPC) (NCT04299724). A maioria destas vacinas estão em fase I de estudo clínico e as vacinas de DNA/RNA são experimentais, o que necessitará de um longo período para o seu registro. Uma grande parte de vacinas produzidas agem na neutralização da glicoproteína S do SARS-CoV-2, impedindo a ligação dessa ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Os autores descrevem que a vacina RNAm1273 alcançou, em período curto de tempo, a fase clínica I, 69 dias após da identificação do SARS-CoV-2. Isso deve-se à não realização da fase pré-clínica, pois o uso da tecnologia de RNAm encapsulado em nanopartículas (LNP) e que codifica proteína é reconhecida como técnica potencialmente segura. Em fase II, se encontra uma vacina de adenovírus 5 (Ad5-nCoV) que codifica toda a proteína S. Além dessas, a vacina baseada no vetor de adenovírus de chimpanzé ChAdOx1 (NCT04324606), desenvolvida pela Universidade de Oxford, entrou em fase I/II de estudo clínico em abril de 2020, a fim de testar a segurança, tolerabilidade e o perfil de teratogenicidade, bem como imunogenicidade em 510 participantes de pesquisa. Essas vacinas estimulam eficientemente os dois tipos de resposta imune: células T humorais e T citotóxica. Portanto, os autores enfatizam a celeridade do processo de desenvolvimento de vacinas que está diretamente relacionado ao advento de tecnologias de genética recombinante, bem como o contexto de emergência internacional também ser fundamental para essa celeridade no processo de registro dessas vacinas.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta disponível para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, o estudo fez uma descrição geral das vacinas que estão em fase de desenvolvimento, bem como elencou as tecnologias utilizadas nestas e a fase em que se encontram nos estudos clínicos.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

OBSERVACIONAL DESCRITIVO \ CANADÁ

Trata-se de um comentário a respeito do artigo de Lei Fang *et al.* que levantou a hipótese de que doenças cardiometabólicas (hipertensão, diabetes e doenças cardíacas) e inibidores da via renina-angiotensina-aldosterona (RAA), como os inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores dos receptores da

angiotensina II (BRA) podem aumentar o risco de COVID-19, através da regulação positiva da ECA2. Como ainda não são conhecidos dados da expressão da ECA2 em células pulmonares de pacientes que façam o uso dessas medicações, os autores analisaram a expressão gênica de ECA2 e duas proteases, TMPRSS2 e ADAM17, usadas como co-fatores para entrada de vírus nas células, além de outros dois genes importantes na via RAA [ECA, cujo produto proteico converte angiotensina I em angiotensina II; e AGTR1 (codifica para AT1)]. Não obstante, relacionaram a expressão de cada gene a cada comorbidade ou medicamento usando um modelo linear em coortes de dois hospitais, totalizando 1051 amostras. O uso de IECA foi associado à redução da expressão de ECA2 e TMPRSS2, mas não de ADAM17. Nem as doenças cardiometabólicas (individualmente ou em compósitos) nem os BRA foram associados à expressão alterada desses genes, sugerindo que qualquer risco aumentado de COVID-19 nessas subpopulações não está relacionado à regulação positiva de receptores para SARS-CoV-2 ou cofatores no pulmão; embora sua expressão no restante do trato respiratório ainda precise ser estudada. Além disso, as doenças cardiometabólicas ou uso de IECA também não estão associadas à expressão de ECA ou AGTR1, enquanto o uso de BRA foi associado ao aumento da ECA e à diminuição da expressão de AGTR1. No entanto, os efeitos dessas alterações opostas na sinalização geral da angiotensina II-AT1 e no risco de COVID-19 grave são incertos. O aumento de angiotensina II circulante poderia estar relacionado à lesão pulmonar, porém não foi quantificada. O tabagismo foi associado ao aumento da expressão de ECA2, TMPRSS2, ADAM17 e ECA, o que pode representar um aumento da disponibilidade de receptores para entrada viral e excesso de atividade de angiotensina II ou AT1, levando a maior gravidade de COVID-19. Os autores apontam a forte associação entre exposição à poluição do ar e mortalidade por COVID-19, o que sugere que partículas nocivas inaladas influenciam na gravidade da doença. Porém, ainda não está claro se o tabagismo é um fator de risco independente para complicações da COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de estudos observacionais descritivos não epidemiológicos. Em leitura crítica, trata-se de uma robusta análise do sistema renina angiotensina aldosterona e uma possível correlação com sintomas graves da COVID-19. Deve-se ressaltar que a grande maioria dos gráficos estava em material suplementar, que não estava disponível para leitura. Além disso, os autores avaliaram a expressão gênica, e não proteica, dos receptores e proteínas da via. Dados da duração das doenças cardiometabólicas e da dose e tempo de tratamento com IECA e BRA não estavam disponíveis, o que pode levar a um enviesamento dos dados e análises.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO NARRATIVA \ *EMIRADOS ÁRABES, CANADÁ E ÁUSTRIA*

Vacina, plasma convalescente, enzima conversora de angiotensina, lopinavir/ritonavir, favipiravir, cloroquina/hidroxicloroquina, remdesivir e tocilizumabe: Nessa revisão, os autores discutem a genômica viral do SARS-CoV-2, a epidemiologia da COVID-19, propostas de vacinas e alguns medicamentos utilizados no tratamento dessa doença. Vacina: as abordagens incluem vacinas clássicas inativadas e atenuadas, subunidade proteica e vacinas semelhantes a vírus, vacinas virais baseadas em vetor e vacinas mais recentes baseadas em DNA e RNA. Plasma convalescente: dois estudos demonstraram melhora significativa dos pacientes após essa terapia. Enzima conversora de angiotensina: ensaios *in vitro* demonstraram a inibição do vírus SARS-CoV-2. Lopinavir/ritonavir: um estudo no Coreia do Sul demonstrou sucesso com uso dessa terapia combinada com interferon alfa. No entanto, a mesma eficiência não foi encontrada em um estudo chinês com pacientes graves. Favipiravir: essa terapia se mostrou mais eficiente do que lopinavir/ritonavir, em relação à depuração viral e melhora da imagem de tórax. Cloroquina/hidroxicloroquina: um ensaio clínico multicêntrico na China relatou eficácia da cloroquina com a melhoria da exacerbação de pneumonia no tratamento da COVID-19. Testes com a hidroxicloroquina, no entanto, mostraram resultados decepcionantes quando combinada com azitromicina em pacientes em estado crítico de COVID-19. Remdesivir: em uma coorte de pacientes com COVID-19 grave, 68% (36 de 53) dos pacientes apresentaram melhora clínica. Em um outro estudo com 237 pacientes, essa terapia não demonstrou benefícios clínicos estatisticamente significativos. Além disso, o tratamento teve que ser interrompido em alguns pacientes devido a efeitos indesejáveis. Tocilizumabe: demonstrou melhora acentuada em pacientes com infecção grave de COVID-19 em dois estudos.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre a COVID-19, mas que pouco acrescenta na discussão sobre tratamento dessa enfermidade. Os estudos clínicos referenciados para as terapias mencionadas são fragilmente detalhados.

REFERÊNCIAS

1. Huang Z, Cao J, Yao Y, *et al.* **The effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension**. Ann Transl Med 2020;8(7):430. http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.229
2. Kim YC, Dema B, Reyes-Sandoval A. **COVID-19 vaccines: breaking record times to first-in-human trials**. NPJ Vaccines. 2020;5:34. doi: 10.1038/s41541-020-0188-3. eCollection 2020.
3. Firstenberg MS, Stahel PF, Hanna J, Kotaru C, Crossno J, Forrester J. **Successful COVID-19 rescue therapy by extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) for respiratory failure: a case report**. Patient Safety in Surgery (2020) 14:20. (2020) https://doi.org/10.1186/s13037-020-00245-7
4. Härter G, Spinner C D, Roider J, *et al.* **COVID-19 in people living with human immunodefciency virus: a case series of 33 patients**. Infection. https://doi.org/10.1007/s15010-020-01438-z
5. Kong Z, Wang J, Li T, Zhang Z, Jian J. **2019 Novel Coronavirus Pneumonia With Onset of Dizziness: a Case Report**. Ann Transl Med. 2020;8(7). Available from: http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.89
6. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, Angelillo P, Yancopoulou D, Mastellos DC, *et al.* **The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101**. Clin Immunol [Internet]. 2020;215. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32360516
7. Sise ME, Baggett MV, Shepard JO, Stevens JS, Rhee EP. **Case 17-2020: A 68-Year-Old Man with Covid-19 and Acute Kidney Injury**. N Engl J Med. 2020 May 13. doi: 10.1056/NEJMcpc2002418.
8. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. **The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms**. Pathogens. 2020 Apr 29;9(5). pii: E331. doi: 10.3390/pathogens9050331.
9. Alshaban F. **A recommendation for the use of chloroquine, hydroxychloroquine, primaquine or tafenoquine for prophylaxis againts the 2019 novel coronavirus (COVD-19) with note to the ophthalmic considerations**. Eye Reports, 2020; 6:1.
10. Balevic SJ, Hornik CP, Green TP, Clowse MEB, Gonzalez D, Maharaj AR, *et al.* **Hydroxychloroquine in Patients with Rheumatic Disease Complicated by COVID-19: Clarifying Target Exposures and the Need for Clinical Trials**. J Rheumatol. 2020 May 11;. doi: 10.3899/jrheum.200493. [Epub ahead of print]
11. Cherian SS, Agrawal M, Basu A, Abraham P, Gangakhedkar RR, Bhargava B. **Perspectives for repurposing drugs for the coronavirus disease 2019**. Indian J Med Res. 2020 Feb & Mar;151(2 & 3):160-171. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_585_20.
12. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. **Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance**. New Microbes New Infect. 22 de abril de 2020;35:100684–100684.
13. Ferner RE, Aronson JK. **Drug vignettes: Azithromycin**. The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare – CEBM. University of Oxford. Disponiível em https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-azithromycin/.
14. Hamiel U, Kozer E, Youngster I. **SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults**. JAMA. 2020 May 13;. doi: 10.1001/jama.2020.8189. [Epub ahead of print]
15. Milne S, Yang CI, Timens W, Bossé Y, Sin DD. **SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors**. The Lancet: Respiratory Medicine. Online first; 13 May; doi https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30224-1

16. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi H, Al.-**Marzouqi AH,** *et al.* SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. Viruses 2020, 12, 526; doi:10.3390/v12050526
17. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (15 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136